

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cotellic 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg kobimetinibu ve formě kobimetinib-fumarátu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 36 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé, kulaté potahované tablety o průměru přibližně 6,6 mm, s vyraženým "COB" na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Cotellic je v kombinaci s vemurafenibem indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s pozitivní mutací V600 genu BRAF (viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Cotellic v kombinaci s vemurafenibem má zahajovat a dohlížet na ni pouze kvalifikovaný lékař se zkušenostmi s podáváním protinádorových léčivých přípravků.

Před zahájením léčby musí být u pacientů validovaným testem potvrzena pozitivní mutace V600 genu BRAF (viz body 4.4 a 5.1).

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Cotellic je 60 mg (3 tablety po 20 mg) jednou denně.

Přípravek Cotellic se užívá ve 28denním cyklu. Jedna dávka se skládá ze tří 20mg tablet (60 mg) a má se užívat jednou denně po dobu 21 po sobě jdoucích dní (dny 1 až 21- doba léčby); následováno 7denní přestávkou v léčbě (dny 22 až 28 – přestávka v léčbě). Následující léčebný cyklus přípravku Cotellic má začít po uplynutí 7denní přestávky v léčbě.

Další informace o dávkování vemurafenibu naleznete v příslušném SmPC pro tento přípravek.

Délka léčby

V léčbě přípravkem Cotellic se má pokračovat až do doby, kdy pacientovi léčba již nepřináší žádný prospěch nebo do rozvoje nepřijatelné toxicity (viz tabulka 1 níže).

Vynechané dávky

Pokud dojde k vynechání dávky, je možné ji užít nejpozději 12 hodin před další dávkou, aby bylo dodrženo dávkovací schéma jednou denně.

Zvracení

V případě zvracení po podání přípravku Cotellic nemá pacient užít další dávku ve stejný den a léčba má pokračovat následující den, jak je předepsáno.

Obecné úpravy dávkování

Rozhodnutí, zda snížit dávku pro jeden nebo oba léčivé přípravky závisí na posouzení lékaře v závislosti na bezpečnosti nebo snášenlivosti u konkrétního pacienta. Úprava dávky přípravku Cotellic je nezávislá na úpravách dávky vemurafenibu.

Pokud jsou dávky z důvodu toxicity vynechány, nemají být tyto dávky nahrazeny. Poté, co byla dávka snížena, nemá být později zvýšena.

Tabulka 1 níže popisuje obecné pokyny týkající se úprav dávkování přípravku Cotellic.

Tabulka 1 Doporučené úpravy dávkování přípravku Cotellic

Stupeň (CTC-AE)*	Doporučená dávka přípravku Cotellic
Stupeň 1 nebo stupeň 2 (tolerovatelný)	Žádné snížení dávky. Udržení přípravku Cotellic na dávce 60 mg jednou denně (3 tablety)
Stupeň 2 (netolerovatelný) nebo stupeň 3/4	
1. výskyt	Přerušeni léčby až do dosažení stupně ≤ 1 , znovuzahájení léčby dávkou 40 mg jednou denně (2 tablety)
2. výskyt	Přerušeni léčby až do dosažení stupně ≤ 1 , znovuzahájení léčby dávkou 20 mg jednou denně (1 tableta)
3. výskyt	Zvážení trvalého ukončení léčby

* Intenzita klinických nežádoucích účinků byla stanovena na základě kritérií CTC-AE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) verze 4.0.

Doporučení pro úpravu dávkování při krvácení

Příhody stupně 4 nebo mozkové krvácení: Léčba přípravkem Cotellic má být přerušena. Léčba přípravkem Cotellic má být trvale ukončena z důvodu hemoragických příhod spojených s přípravkem Cotellic.

Příhody stupně 3: Léčba přípravkem Cotellic má být přerušena v průběhu posuzování onemocnění, aby se zabránilo jakýmkoli případným příhodám. Neexistují žádné údaje o účinnosti úpravy dávkování přípravku Cotellic z důvodu hemoragických příhod. Zvážení znovuzahájení léčby přípravkem Cotellic má být klinicky posouzeno. V případě, že je léčba přípravkem Cotellic přerušena, může být v léčbě vemurafenibem pokračováno, pokud je tak klinicky indikováno.

Doporučení pro úpravu dávkování při dysfunkci levé komory

Je třeba zvážit trvalé přerušeni léčby přípravkem Cotellic, pokud jsou kardiální příznaky přisuzovány přípravku Cotellic a nezlepšují se po dočasném přerušeni léčby.

Tabulka 2 Doporučené úpravy dávkování přípravku Cotellic u pacientů s poklesem ejekční frakce levé komory (LVEF) od počáteční hodnoty

Pacient	LVEF hodnota	Doporučená úprava dávky přípravku Cotellic	LVEF hodnota po přestávce v léčbě	Doporučená denní dávka přípravku Cotellic
Asymptomatický	≥ 50% (nebo 40-49% a < 10% absolutní pokles od počáteční hodnoty)	Pokračování při současné dávce	N/A	N/A
	< 40% (nebo 40-49% a ≥ 10% absolutní pokles od počáteční hodnoty)	Přerušení léčby na 2 týdny	< 10% absolutní pokles od počáteční hodnoty	1. výskyt: 40 mg
				2. výskyt: 20 mg
				3. výskyt: trvalé ukončení léčby
< 40% (nebo ≥ 10% absolutní pokles od počáteční hodnoty)	Trvalé ukončení léčby			
Symptomatický	N/A	Přerušení léčby na 4 týdny	Asymptomatické a < 10% absolutní pokles od počáteční hodnoty	1. výskyt: 40 mg
				2. výskyt: 20 mg
				3. výskyt: trvalé ukončení léčby
			Asymptomatické a < 40% (nebo ≥ 10% absolutní pokles od počáteční hodnoty)	Trvalé ukončení léčby
Symptomatické bez ohledu na LVEF	Trvalé ukončení léčby			

N/A = Neuplatňuje se

V případě, že je léčba přípravkem Cotellic upravena, může být v léčbě vemurafenibem pokračováno, pokud je tak klinicky stanoveno.

Rady pro úpravu dávkování při rabdomyolýze a vzestupu hladiny kreatinfosfokinázy (CPK)

Rabdomyolýza nebo symptomatický vzestup hladiny CPK

Léčba přípravkem Cotellic má být přerušena. Pokud se rabdomyolýza nebo symptomatický vzestup hladiny CPK nezlepší v průběhu 4 týdnů, má být léčba přípravkem Cotellic trvale ukončena. Pokud se závažnost zlepši alespoň o jeden stupeň v průběhu 4 týdnů, podávání přípravku Cotellic může být znovu zahájeno v dávce snížené o 20 mg, pokud je tak klinicky indikováno. Pacienti se mají důkladně monitorovat. V případě, že je léčba přípravkem Cotellic upravena, může se v dávkování vemurafenibu pokračovat.

Asymptomatický vzestup hladiny CPK

Stupeň 4: Léčba přípravkem Cotellic má být přerušena. Pokud se vzestup hladiny CPK nezlepší na stupeň ≤ 3 v průběhu 4 týdnů následně po přerušení dávkování, léčba přípravkem Cotellic má být trvale ukončena. Pokud se hladiny CPK zlepši na stupeň ≤ 3 v průběhu 4 týdnů, podávání přípravku

Cotellic může být znovu zahájeno v dávce snížené o 20 mg, pokud je tak klinicky indikováno a pacienti se mají důkladně monitorovat. V případě, že je léčba přípravkem Cotellic upravena, může se v dávkování vemurafenibu pokračovat.

Stupeň ≤ 3 : Po vyloučení rabdomyolýzy není třeba úprava dávky přípravku Cotellic.

Rady pro úpravu dávkování přípravku Cotellic při užívání s vemurafenibem

Abnormality laboratorních jaterních testů

Při abnormalitách laboratorních jaterních testů stupně 1 a 2 se má pokračovat v podávání předepsané dávky přípravku Cotellic a vemurafenibu.

Stupeň 3: V podávání přípravku Cotellic se má dále pokračovat dle předepsané dávky. Dávku vemurafenibu je možné snížit, pokud je to klinicky vhodné. Viz SmPC vemurafenibu.

Stupeň 4: Léčba přípravkem Cotellic a léčba vemurafenibem má být přerušena. Pokud se abnormality laboratorních jaterních testů zlepší na stupeň ≤ 1 v průběhu 4 týdnů, podávání přípravku Cotellic má být znovu zahájeno v dávce snížené o 20 mg a vemurafenib v klinicky vhodné dávce, jak je uvedeno v příslušném SmPC.

Léčba přípravkem Cotellic a léčba vemurafenibem má být ukončena, pokud se abnormality laboratorních jaterních testů nezlepší na stupeň ≤ 1 v průběhu 4 týdnů nebo pokud se stupeň 4 abnormálních laboratorních testů znovu objeví po úvodním zlepšení.

Fotosenzitivita

Stupeň ≤ 2 (tolerovatelný) fotosenzitivity má být upraven podpůrnou léčbou.

Stupeň 2 (netolerovatelný) nebo stupeň ≥ 3 fotosenzitivity: Léčba přípravkem Cotellic a vemurafenibem má být přerušena, dokud se nedosáhne stupně ≤ 1 . Léčba může být znovu zahájena bez úpravy dávky přípravku Cotellic. Dávkování vemurafenibu má být sníženo, pokud je to klinicky vhodné, další informace naleznete v příslušném SmPC.

Vyrážka

Při léčbě přípravkem Cotellic nebo při léčbě vemurafenibem se mohou objevit případy vyrážky. Dávka přípravku Cotellic a/nebo vemurafenibu může být buď dočasně přerušena a/nebo snížena, pokud je to klinicky indikováno.

Dále:

Vyrážka stupně ≤ 2 (tolerovatelný) má být léčena podpůrnou léčbou. V podávání přípravku Cotellic se může dále pokračovat bez úpravy dávkování.

Akneiformní vyrážka stupně 2 (netolerovatelný) nebo stupně ≥ 3 : Mají být dodržována obecná doporučení úpravy dávek uvedená v tabulce 1 přípravku Cotellic. V dávkování vemurafenibu se může pokračovat při úpravě léčby přípravkem Cotellic (dle klinické indikace).

Jiná než akneiformní vyrážka nebo makulopapulózní vyrážka stupně 2 (netolerovatelný) nebo stupně ≥ 3 : V dávkování přípravku Cotellic je možné pokračovat bez úprav dle klinické indikace. Dávkování vemurafenibu je možné buď dočasně přerušit a/nebo snížit, další informace naleznete v příslušném SmPC.

Prodloužení QT intervalu

Pokud v průběhu léčby QTc přesáhne 500 ms, přečtěte si SmPC vemurafenibu (bod 4.2) kvůli informacím o úpravě dávek vemurafenibu. Není vyžadována žádná úprava dávky přípravku Cotellic, pokud je užíván v kombinaci s vemurafenibem.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let není nutná žádná zvláštní úprava dávky.

Porucha funkce ledvin

Na základě populační farmakokinetické analýzy se u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nedoporučuje žádná úprava dávky (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou k dispozici pouze omezené údaje pro přípravek Cotellic, proto jeho účinek nelze vyloučit. Přípravek Cotellic je třeba užívat s opatrností u pacientů s těžkou poruchou ledvin.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater se žádná úprava dávkování nedoporučuje. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater mohou mít zvýšené plazmatické koncentrace volného kobimetinibu v porovnání s pacienty s normální funkcí jater (viz bod 5.2). V průběhu léčby přípravkem Cotellic se mohou objevit abnormální laboratorní výsledky vyšetření jater, při podávání pacientům s poruchou funkce jater jakéhokoli stupně je třeba zvýšené opatrnosti (viz bod 4.4).

Pacienti jiné než bílé (kavkazské) rasy

Bezpečnost a účinnost přípravku Cotellic u pacientů jiné než bílé rasy nebyla stanovena.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Cotellic u dětí a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Přípravek Cotellic se užívá perorálně. Tablety se polykají celé a zapíjejí se vodou. Mohou být užívány s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před užitím přípravku Cotellic v kombinaci s vemurafenibem musí být u pacientů validovaným testem potvrzena pozitivní mutace V600 genu BRAF.

Přípravek Cotellic v kombinaci s vemurafenibem u pacientů, u kterých došlo k progresi onemocnění po dobu léčby inhibítorem BRAF

K dispozici jsou omezené údaje o užívání kombinace přípravku Cotellic s vemurafenibem u pacientů, u kterých došlo k progresi onemocnění při předchozí léčbě inhibítorem BRAF. Tyto údaje ukazují, že u těchto pacientů bude účinnost kombinace nižší (viz bod 5.1). U pacientů, u kterých došlo k progresi

onemocnění po dobu léčby inhibítorem BRAF, se proto před touto léčbou mají zvážit další možnosti léčby. Pořadí, ve kterém se léčby mají podávat po progresi onemocnění po dobu léčby inhibítorem BRAF, nebylo stanoveno.

Přípravek Cotellic v kombinaci s vemurafenibem u pacientů s metastázami v mozku

Bezpečnost a účinnost kombinace přípravku Cotellic a vemurafenibu u pacientů s melanomem s pozitivní mutací V600 genu BRAF, který metastázoval do mozku, nebyla hodnocena. Intrakraniální aktivita kobimetinibu není v současné době známá (viz body 5.1 a 5.2).

Krvácení

Mohou se objevit hemoragické příhody, včetně závažných (viz bod 4.8).

Opatrnosti je třeba u pacientů s dalšími rizikovými faktory krvácení, jako jsou metastázy v mozku, a/nebo u pacientů, kteří současně užívají léčivé přípravky, které zvyšují riziko krvácení (včetně antiagregační nebo antikoagulační léčby). Léčba krvácení viz bod 4.2.

Serózní retinopatie

U pacientů léčených MEK-inhibitory, včetně přípravku Cotellic, byla pozorována serózní retinopatie (hromadění tekutiny ve vrstvách sítnice) (viz bod 4.8). Většina případů byla hlášena jako chorioretinopatie nebo odchlípení sítnice.

Střední doba do prvního výskytu případů serózní retinopatie byla 1 měsíc (rozmezí 0-9 měsíců). Většina příhod pozorovaných v klinických studiích odezněla, nebo se zmírnila na asymptomatický stupeň 1 po přerušení podávání dávky nebo jejím snížení.

Pacienti mají být při každé návštěvě vyšetřeni, aby se zjistil vznik nových příznaků poruchy zraku nebo jejich zhoršení. Pokud je zjištěn vznik nebo zhoršení příznaků poruchy zraku, doporučuje se oftalmologické vyšetření. Pokud je serózní retinopatie diagnostikována, má být léčba přípravkem Cotellic pozastavena, dokud se příznaky nezmírni na stupeň ≤ 1 . Serózní retinopatii je možné upravit přerušením léčby, snížením dávky nebo ukončením léčby (viz tabulka 1 v bodě 4.2).

Dysfunkce levé komory

U pacientů užívajících přípravek Cotellic byl hlášen pokles LVEF od výchozí hodnoty (viz bod 4.8). Střední doba do prvního výskytu této příhody byla 4 měsíce (1-13 měsíců).

LVEF má být vyšetřena před zahájením léčby, aby se stanovily výchozí hodnoty, potom po prvním měsíci léčby a alespoň každé 3 měsíce nebo dle klinické indikace až do ukončení léčby. Pokles LVEF od výchozí hodnoty je možné upravit přerušením léčby, snížením dávky nebo ukončením léčby (viz bod 4.2).

Všem pacientům, kteří znovu zahajují léčbu se sníženou dávkou přípravku Cotellic, má být LVEF vyšetřena po přibližně 2 týdnech, 4 týdnech, 10 týdnech a 16 týdnech a poté dle klinické indikace.

Pacienti s výchozí hodnotou LVEF buď pod stanovenou dolní hranicí referenčního rozpětí, nebo pod 50 %, nebyli zařazeni do studie.

Abnormální laboratorní výsledky vyšetření jater

Abnormální laboratorní výsledky vyšetření jater se mohou objevit, pokud se přípravek Cotellic používá v kombinaci s vemurafenibem a při podávání vemurafenibu jako samotného léčiva (přečtěte si příslušné SmPC).

U pacientů léčených přípravkem Cotellic a vemurafenibem byly pozorovány abnormální laboratorní výsledky vyšetření jater, zejména zvýšení alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a alkalické fosfatázy (ALP) (viz bod 4.8).

Abnormální jaterní hodnoty mají být monitorovány laboratorními vyšetřeními jater před zahájením kombinované léčby a každý měsíc v průběhu léčby, nebo častěji, pokud je to klinicky indikováno (viz bod 4.2).

Abnormální laboratorní výsledky vyšetření jater stupně 3 lze upravit přerušением léčby vemurafenibem nebo snížením jeho dávky. Abnormální laboratorní výsledky jaterních testů stupně 4 lze upravit přerušением léčby, snížením dávky nebo ukončením léčby přípravkem Cotellic i vemurafenibem (viz bod 4.2).

Rabdomyolýza a vzestup hladin CPK

Rabdomyolýza byla hlášena u pacientů užívající přípravek Cotellic (viz bod 4.8).

Pokud je rabdomyolýza diagnostikována, léčba přípravkem Cotellic má být přerušena a hladiny CPK a další symptomy mají být monitorovány, dokud nevymizí. Na základě závažnosti rabdomyolýzy má být zváženo snížení dávkování nebo přerušení léčby (viz bod 4.2).

Vzestup hladin CPK stupně 3 a 4, včetně asymptomatických zvýšení hladin od výchozích hodnot, se také vyskytoval v klinických studiích u pacientů užívající přípravek Cotellic s vemurafenibem (viz bod 4.8). Střední doba do prvního výskytu vzestupu hladin CPK stupně 3 nebo 4 byla 16 dnů (rozsah: 11 dní až 10 měsíců); střední doba do celkového vymizení byla 16 dnů (rozsah: 2 dny až 15 měsíců).

Hladiny CPK v séru a hladiny kreatininu mají být změřeny před zahájením léčby z důvodu stanovení výchozích hodnot a následně mají být monitorovány každý měsíc v průběhu léčby nebo jak je klinicky stanoveno. Pokud je hladina CPK v séru zvýšena, zkontrolujte známky a příznaky rabdomyolýzy nebo další příčiny. Na základě závažnosti příznaků nebo vzestupu hladiny CPK může být vyžadováno přerušení léčby, snížení dávky nebo ukončení léčby (viz bod 4.2).

Průjem

Byly hlášeny případy průjmu stupně ≥ 3 a těžkého průjmu u pacientů léčených přípravkem Cotellic. Průjem lze upravit protiprůjmovými léky a podpůrnou léčbou. U průjmu stupně ≥ 3 , který přetrvává i přes podpůrnou léčbu, má být léčba přípravkem Cotellic a vemurafenibem přerušena, dokud se průjem nezlepší na stupeň ≤ 1 . Pokud se průjem stupně ≥ 3 opakuje, dávka přípravku Cotellic a vemurafenibu má být snížena (viz bod 4.2).

Lékové interakce: CYP3A inhibitory

Je třeba se vyhnout souběžnému užívání silných CYP3A inhibitorů v průběhu léčby přípravkem Cotellic. Opatrnosti je třeba v případě, že je středně silný CYP3A inhibitor podáván souběžně s přípravkem Cotellic. Pokud se nelze vyhnout souběžnému užívání se silným CYP3A inhibitorem, mají být pacienti z důvodu bezpečnosti a úprav podávaných dávek pečlivě sledováni, pokud je to klinicky indikováno (viz tabulka 1 v bodě 4.2).

Prodloužení QT intervalu

Pokud v průběhu léčby QTc přesáhne 500 ms, přečtěte si body 4.2 a 4.4 v SmPC vemurafenibu.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na kobimetinib

CYP3A inhibitory

Kobimetinib je metabolizován CYP3A a hodnota AUC kobimetinibu se u zdravých osob zvýšila přibližně 7krát v přítomnosti silného CYP3A inhibitoru (itakonazol). Rozsah interakce by mohl být u pacientů nižší.

Silné CYP3A inhibitory (viz bod 4.4)

Vyvarujte se souběžnému podávání se silnými inhibitory CYP3A v průběhu léčby kobimetinibem. Mezi silné CYP3A inhibitory patří, ale není omezeno pouze na uvedené, ritonavir, kobicistat, telaprevir, lopinavir, itakonazol, vorikonazol, klarithromycin, telithromycin, posakonazol, nefazodon a grapefruitový džus. Pokud se nelze vyhnout souběžnému užívání se silným CYP3A inhibitorem, mají být pacienti z důvodu bezpečnosti pečlivě sledováni. U silných CYP3A inhibitorů používaných krátkodobě (7 dní a méně) je třeba zvážit přerušování léčby kobimetinibem v průběhu doby užívání inhibitoru.

Středně silné CYP3A inhibitory (viz bod 4.4)

Opatrnosti je třeba v případě, že je kobimetinib podáván souběžně s středně silnými CYP3A inhibitory. Mezi středně silné CYP3A inhibitory patří, ale není omezeno pouze na uvedené, amiodaron, erythromycin, flukonazol, mikonazol, diltiazem, verapamil, delavirdin, amprenavir, fosamprenavir, imatinib. Při souběžném podávání kobimetinibu se středně silným CYP3A inhibitorem mají být pacienti z důvodu bezpečnosti pečlivě sledováni.

Slabé CYP3A inhibitory

Kobimetinib může být souběžně podáván se slabými inhibitory CYP3A bez úpravy dávkování.

CYP3A induktory

Souběžné podávání kobimetinibu se silnými CYP3A induktory nebylo v klinické studii hodnoceno, je však pravděpodobné snížení expozice kobimetinibu. Proto je třeba se vyhnout souběžnému užívání středně silných a silných CYP3A induktorů (např. karbamazepin, rifampicin, fenytoin a třezalka tečkovaná). Je třeba zvážit použití alternativních léčiv, která nezpůsobují žádnou nebo pouze minimální CYP3A indukci. Vzhledem k tomu, že koncentrace kobimetinibu jsou pravděpodobně významně sníženy při současném podávání se středně silnými a silnými CYP3A induktory, může být účinnost u pacienta ohrožena.

Inhibitory P-glykoproteinu

Kobimetinib je substrát P-glykoproteinu (P-gp). Souběžné podávání P-gp inhibitorů, jako jsou cyklosporin a verapamil, může zvýšit plazmatické koncentrace kobimetinibu.

Vliv kobimetinibu na jiné léčivé přípravky

CYP3A a CYP2D6 substráty

Klinická studie lékových interakcí u pacientů s karcinomem ukázala, že plazmatické koncentrace midazolamu (citlivý substrát CYP3A) a dextromethorfanu (citlivý substrát CYP2D6) se v přítomnosti kobimetinibu nezměnily.

CYP1A2 substráty

In vitro je kobimetinib možný induktor CYP1A2 a může proto snížit expozici substrátů tohoto enzymu, např. theofilinu. Nebyly provedeny žádné klinické studie lékových interakcí k posouzení klinického významu tohoto zjištění.

BCRP substráty

In vitro je kobimetinib středně silným inhibitorem BCRP (Breast Cancer Resistance Protein – protein zodpovědný za rezistenci při karcinomu prsu). Nebyly provedeny žádné klinické studie lékových interakcí hodnotící toto zjištění, není možné vyloučit klinicky významnou inhibici BCRP ve střevě.

Další protinádorové látky

Vemurafenib

U pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem neexistují žádné důkazy o jakýchkoli klinicky významných lékových interakcích mezi kobimetinibem a vemurafenibem, a proto nejsou doporučeny žádné úpravy dávek.

Vliv kobimetinibu na transportní systémy látek

In vitro studie ukazují, že kobimetinib není substrátem transportérů hepatálního vychytávání OATP1B1, OATP1B3 a OCT1, tyto transportéry však slabě inhibuje. Klinický význam těchto zjištění nebyl zkoumán.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce

Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Cotellic a po dobu alespoň 3 měsíců po ukončení léčby používat dvě účinné antikoncepční metody, jako je kondom nebo jiná bariérová metoda (spermicidní, pokud jsou dostupné).

Těhotenství

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se použití přípravku Cotellic u těhotných žen. Studie na zvířatech ukázaly embryoletalitu a malformace velkých cév a lebky plodu (viz bod 5.3). Přípravek Cotellic se může používat v průběhu těhotenství pouze v nevyhnutelných případech a po pečlivém zvážení potřeby léčby u matky a rizika pro plod.

Kojení

Není známo, zda je kobimetinib vylučován do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Při rozhodování, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu přípravkem Cotellic, je nutné vzít v úvahu prospěch z kojení pro dítě a prospěch z léčby pro matku.

Fertilita

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se vlivu kobimetinibu na fertilitu u člověka. Nebyly provedeny žádné studie fertility u zvířat, ale byly pozorovány nežádoucí účinky na reprodukční orgány (viz bod 5.3). Klinický význam tohoto zjištění není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Cotellic má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V průběhu klinických studií byly u některých pacientů léčených kobimetinibem hlášeny poruchy zraku (viz body 4.4 a 4.8). Pacienti mají být upozorněni, aby neřídili nebo neobsluhovali stroje, pokud se u nich vyskytnou poruchy zraku nebo jakékoli jiné nežádoucí účinky, které mohou mít vliv na jejich schopnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Cotellic v kombinaci s vemurafenibem byla hodnocena u 247 pacientů s pokročilým melanomem s mutací V600 genu BRAF ve studii GO28141. Střední doba do výskytu prvních nežádoucích účinků stupně ≥ 3 byla 0,6 měsíce v ramenu s přípravkem Cotellic plus vemurafenib v porovnání s 0,8 měsíce v ramenu s placebem plus vemurafenib.

Bezpečnost přípravku Cotellic v kombinaci s vemurafenibem byla také hodnocena u 129 pacientů s pokročilým melanomem s mutací V600 genu BRAF ve studii NO25395. Bezpečnostní profil ve studii NO25395 se shodoval s tím, který byl pozorován ve studii GO28141.

Nejčastějšími nežádoucími účinky ($> 20\%$) s vyšší četností výskytu ve studii GO28141 byly průjem, vyrážka, nauzea, pyrexie, fotosenzitivní reakce, zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi a zvracení pozorované v ramenu s přípravkem Cotellic plus vemurafenib. Nejčastějšími nežádoucími účinky ($> 20\%$) s vyšší četností výskytu pozorované v ramenu s placebem plus vemurafenib byly artralgie, alopecie a hyperkeratóza. Únava byla pozorována se stejnou frekvencí výskytu v obou ramenech.

Přečtěte si SmPC vemurafenibu pro úplný přehled o všech nežádoucích účincích spojených s léčbou vemurafenibem.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou založeny na výsledcích získaných z multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie fáze III (GO28141), která hodnotila bezpečnost a účinnost přípravku Cotellic v kombinaci s vemurafenibem v porovnání se samotným vemurafenibem u dříve neléčených pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým (stadium IIIc) nebo metastazujícím melanomem (stadium IV) s pozitivní mutací V600 genu BRAF.

Četnosti nežádoucích účinků jsou založeny na analýze bezpečnosti pacientů léčených kobimetinibem plus vemurafenib se střední dobou sledování 11,2 měsíce (ukončení sběru údajů k datu 19. září 2014).

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny u pacientů s melanomem, jsou shrnuty níže podle MedDRA tříd orgánových systémů, četnosti a stupně závažnosti. Ke stanovení četnosti byla použita následující klasifikace četností:

Velmi časté $\geq 1/10$

Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$

Vzácné $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$

Velmi vzácné $< 1/10000$

V tabulce 3 jsou uvedeny nežádoucí účinky, které jsou považovány za související s užíváním přípravku Cotellic. V rámci jednotlivých skupin četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti a byly hlášeny v souladu s NCI-CTCAE v 4.0 (všeobecná kritéria toxicity) pro hodnocení toxicity ve studii GO28141.

Tabulka 3 Nežádoucí účinky vyskytující se u pacientů léčených přípravkem Cotellic v kombinaci s vemurafenibem ve studii GO28141[^]

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)		Bazocelulární karcinom, spinocelulární karcinom kůže**, keratoakantom**	
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie		
Poruchy metabolismu a výživy		Dehydratace, hypofosfatemie, hyponatremie, hyperglykemie	
Poruchy oka	Serózní retinopatie ^a , rozmazané vidění	Poruchy zraku	
Cévní poruchy	Hypertenze, krvácení*		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Pneumonitida	
Gastrointestinální poruchy	Průjem, nauzea, zvracení		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Fotosenzitivita ^b , vyrážka, makulopapulózní vyrážka, akneiformní dermatitis, hyperkeratóza**, pruritus ^c , suchá kůže ^c		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Rabdomyolýza***

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie, zimnice, periferní edém ^c		
Vyšetření	Zvýšení CPK v krvi, zvýšení ALT, zvýšení AST, zvýšení gamma-glutamyltransferazy (GGT), zvýšení ALP v krvi	Snížení ejekční frakce, zvýšení bilirubinu v krvi	

[^] Ukončení sběru údajů k datu 19. září 2014.

* Přečtěte si odstavec *Krvácení* v bodě „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

** Přečtěte si odstavec *Spinocelulární karcinom kůže, keratoakantom a hyperkeratóza* v bodě „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

*** Přečtěte si odstavec *Rabdomyolýza* v bodě „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

^a Zahnuje příhody, kterými jsou chorioretinopatie a odchlípení sítnice, poukazující na serózní retinopatii (viz bod 4.4).

^b Kombinovaný údaj zahrnující hlášení fotosenzitivních reakcí, spálenin od slunce, solární dermatitidy, aktinické elastózy.

^c Nežádoucí účinky identifikované ve studii s kobimetinibem v monoterapii (ML29733; studie v USA). Avšak tyto nežádoucí účinky byly také hlášeny u kombinace kobimetinib plus vemurafenib v klinických studiích prováděných u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Krvácení

Příhody krvácení byly hlášeny častěji v ramenu s přípravkem Cotellic plus vemurafenib než v ramenu s placebem plus vemurafenib (všechny typy příhod a stupně závažnosti: 13 % versus 7 %). Střední doba do výskytu první příhody byla 6,1 měsíce v ramenu s přípravkem Cotellic plus vemurafenib.

Většina příhod byla stupně 1 nebo 2 a nebyly vážné. Většina příhod byla vyřešena beze změny v dávkování přípravku Cotellic. Nejčastější příhody krvácení (včetně intrakraniálního krvácení a gastrointestinálního krvácení) byly hlášeny v postmarketingovém sledování. Riziko krvácení se může zvyšovat při současném užívání antiagregační nebo antikoagulační léčby. Dojde-li k výskytu krvácení, léčbu proveďte dle klinické indikace (viz bod 4.2 a 4.4).

Rabdomyolýza

Rabdomyolýza byla také hlášena v postmarketingovém sledování. Znamky nebo příznaky rabdomyolýzy vyžadují odpovídající klinické vyšetření a léčbu dle indikace spolu s úpravou dávky přípravku Cotellic nebo přerušeni léčby dle závažnosti nežádoucích účinků (viz body 4.2 a 4.4).

Fotosenzitivita

Fotosenzitivita byla pozorována s vyšší četností výskytu v ramenu s přípravkem Cotellic plus vemurafenib v porovnání s ramenem s placebem plus vemurafenib (47 % versus 35 %). Většina příhod byla stupně 1 nebo 2, příhody stupně ≥ 3 se vyskytly u 4 % pacientů v ramenu s přípravkem Cotellic plus vemurafenib v porovnání s 0 % v ramenu s placebem plus vemurafenib.

Nebyly zjištěny žádné zjevné trendy v době do výskytu příhod stupně ≥ 3 . Příhody fotosenzitivity stupně ≥ 3 v ramenu s přípravkem Cotellic plus vemurafenib byly léčeny primárními topicky podávanými léčivými přípravky, současně s přerušeni dávek kobimetinibu i vemurafenibu (viz bod 4.2).

Při podávání přípravku Cotellic v monoterapii nebyly pozorovány žádné známky fotosenzitivity.

Spinocelulární karcinom kůže, keratoakantom and hyperkeratóza

Spinocelulární karcinom byl hlášen s nižší četností výskytu v ramenu s přípravkem Cotellic plus vemurafenib v porovnání s ramenem s placebem plus vemurafenib (všechny stupně: 3 % versus 13 %). Keratoakantom byl hlášen s nižší četností výskytu v ramenu s přípravkem Cotellic plus vemurafenib v porovnání s ramenem s placebem plus vemurafenib (všechny stupně: 2 % versus 9 %). Hyperkeratóza byla hlášena s nižší četností výskytu v ramenu s přípravkem Cotellic plus vemurafenib v porovnání s ramenem s placebem plus vemurafenib (všechny stupně: 11 % versus 30 %).

Serózní retinopatie

Byly hlášeny případy serózní retinopatie u pacientů léčených přípravkem Cotellic (viz bod 4.4.). U pacientů, kteří zaznamenali vznik nebo zhoršení poruch zraku, se doporučuje oftalmologické vyšetření. Serózní retinopatii je možné upravit přerušением léčby, snížením dávky nebo ukončením léčby (viz tabulka 1 v bodě 4.2).

Dysfunkce levé komory

U pacientů užívajících přípravek Cotellic byl hlášen pokles LVEF od výchozí hodnoty (viz bod 4.4). LVEF má být vyšetřena před zahájením léčby kvůli stanovení výchozích hodnot, poté po prvním měsíci léčby a alespoň každé 3 měsíce nebo dle klinické indikace až do ukončení léčby. Pokles LVEF od výchozí hodnoty je možné upravit přerušением léčby, snížením dávky nebo ukončením léčby (viz bod 4.2).

Abnormality laboratorních výsledků

Abnormality laboratorních výsledků vyšetření jater

U pacientů léčených přípravkem Cotellic v kombinaci s vemurafenibem byly pozorovány abnormality laboratorních výsledků vyšetření jater, zejména ALT, AST a ALP (viz bod 4.4). Laboratorní vyšetření jater je třeba provést před zahájením kombinované léčby a každý měsíc v průběhu léčby, nebo častěji, pokud je to klinicky indikováno (viz bod 4.2).

Zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi

Ve studii GO28141 (viz body 4.2 a 4.4) bylo pozorováno asymptomatické zvýšení hladiny CPK v krvi s vyšší četností v ramenu s přípravkem Cotellic plus vemurafenib v porovnání s ramenem s placebem plus vemurafenib. V každém léčebném ramenu studie byl pozorován jeden případ rhabdomyolýzy se současným zvýšením CPK v krvi.

V tabulce 4 je uvedena četnost výskytu naměřených abnormálních laboratorních výsledků vyšetření jater a zvýšené hladiny kreatinfosfokinázy všech stupňů a stupňů 3-4.

Tabulka 4 Testy funkce jater a další laboratorní testy pozorované ve fázi III studie GO28141

Změny v údajích hlášených z laboratorních vyšetření	kobimetinib plus vemurafenib (n = 247) (%)		placebo plus vemurafenib (n = 246) (%)	
	Všechny stupně	Stupně 3-4	Všechny stupně	Stupně 3-4
Funkční jaterní testy				
Zvýšení ALP	69	7	55	3
Zvýšení ALT	67	11	54	5
Zvýšení AST	71	7	43	2
Zvýšení GGT	62	20	59	17
Zvýšení bilirubinu v krvi	33	2	43	1
Další laboratorní abnormality				
Zvýšení CPK v krvi	70	12	14	<1

Zvláštní populace

Starší pacienti

Ve studii fáze III s přípravkem Cotellic v kombinaci s vemurafenibem u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem (n = 247) bylo 183 pacientů (74 %) ve věku < 65 let, 44 pacientů (18 %) ve věku 65-74 let, 16 pacientů (6 %) ve věku 75-84 let a 4 pacienti (2 %) byli ve věku ≥ 85 let. Podíl pacientů, kteří zaznamenali nežádoucí příhody, byl podobný u pacientů ve věku < 65 let jako u pacientů ≥ 65 let. U pacientů ≥ 65 let byla větší pravděpodobnost výskytu závažných nežádoucích příhod a výskyt nežádoucích příhod vedl u těchto pacientů k ukončení léčby kobimetinibem spíše než u pacientů < 65.

Pediatrická populace

Bezpečnost přípravku Cotellic u dětí a dospívajících nebyla dosud zcela stanovena. Bezpečnost přípravku Cotellic byla hodnocena v multicentrické, otevřené studii s eskalací dávky u 55 pediatrických pacientů ve věku od 2 do 17 let se solidními nádory. Bezpečnostní profil přípravku Cotellic u těchto pacientů byl v souladu s profilem u dospělé populace (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie u pacientů s poruchou funkce ledvin. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin se na základě výsledků populační farmakokinetické analýzy nedoporučuje žádná úprava dávky. K dispozici je minimální množství údajů o použití přípravku Cotellic u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. Přípravek Cotellic je třeba užívat s opatrností u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater se žádná úprava dávkování nedoporučuje (viz bod 5.2).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné zkušenosti s předávkováním pacientů v klinických studiích. V případě předpokládaného předávkování má být podávání kobimetinibu přerušeno a zahájena podpurná léčba. Není známo žádné specifické antidotum při předávkování kobimetinibem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EE02

Mechanismus účinku

Kobimetinib je reverzibilní, selektivní, alosterický, perorální inhibitor, který blokuje dráhu mitogenem aktivované proteinkinázy (MAPK – mitogen-activated protein kinases) tím, že cíleně působí na mitogenem aktivované proteinkinázy regulované extracelulárním signálem (MEK – mitogen-activated extracellular signal regulated kinase) 1 a MEK 2, což vede k inhibici fosforylace proteinkinázy regulované extracelulárním signálem (ERK – extracellular signal-related kinase) 1 a ERK 2. Z tohoto důvodu kobimetinib blokuje proliferaci buněk indukovanou dráhou MAPK prostřednictvím inhibice signalizačního uzlu MEK1/2.

V preklinických modelech se ukázalo, že kombinace kobimetinibu s vemurafenibem simultánně cíleně působí na proteinovou mutaci V600 genu BRAF a na proteiny MEK v buňkách melanomu, čímž kombinace těchto dvou léků inhibuje reaktivaci dráhy MAPK prostřednictvím MEK1/2, což vede k silnější inhibici intracelulární signalizace a ke snížení proliferace nádorových buněk.

Klinická účinnost a bezpečnost

K dispozici nejsou žádné údaje o bezpečnosti nebo účinnosti přípravku Cotellic v kombinaci s vemurafenibem u pacientů s metastázami v centrálním nervovém systému ani u pacientů s nekožním maligním melanomem.

Studie GO28141 (coBRIM)

Studie GO28141 je multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, studie fáze III k hodnocení bezpečnosti a účinnosti přípravku Cotellic v kombinaci s vemurafenibem ve srovnání s vemurafenibem plus placebo, u dříve neléčených pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým (stupeň IIIc) nebo metastazujícím melanomem (stupeň IV) s pozitivní mutací V600 genu BRAF.

Do studie GO28141 byli zařazeni pouze pacienti s výkonnostním stavem dle ECOG 0 a 1. Pacienti s výkonnostním stavem dle ECOG 2 nebo vyšším byli ze studie vyloučeni.

Po potvrzení mutace V600 genu BRAF pomocí testu na zjištění přítomnosti mutace V600 genu BRAF použitím přístroje cobas[®] 4800 bylo 495 dříve neléčených pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím melanomem randomizováno podáním buď:

- Placebo jednou denně ve dnech 1-21 každého 28denního léčebného cyklu a 960 mg vemurafenibu dvakrát denně ve dnech 1-28, nebo
- Přípravek Cotellic 60 mg jednou denně ve dnech 1-21 každého 28denního léčebného cyklu a 960 mg vemurafenibu dvakrát denně ve dnech 1-28

Primárním cílovým parametrem bylo zkoušejícím hodnocené přežití bez progresu (PFS). Sekundární cílový parametr účinnosti zahrnoval celkové přežití (OS), četnost objektivních odpovědí, řešitelem hodnocené trvání odpovědi (DoR) a nezávisle hodnocené přežití bez progresu (IRF).

Klíčové vstupní charakteristiky zahrnovaly: 58 % pacientů byli muži, medián věku byl 55 let (rozsah od 23 do 88 let), 60 % mělo metastazující melanom stupně M1c a podíl pacientů se zvýšenou LDH byl 46,3 % v rameni kobimetinib plus vemurafenib a 43,0 % v rameni placebo plus vemurafenib.

Ve studii GO28141 bylo 89 pacientů (18,1 %) ve věku 65-74 let, 38 pacientů (7,7 %) ve věku 75-84 let a 5 pacientů (1,0 %) ve věku 85 let a starší.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5 Výsledky účinnosti ze studie GO28141 (coBRIM)

	Cotellic + vemurafenib n = 247	Placebo + vemurafenib n = 248
Primární cílový parametr^{a, f}		
Přežití bez progresse (PFS)		
Medián (měsíce) (95 % interval spolehlivosti)	12,3 (9,5; 13,4)	7,2 (5,6; 7,5)
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) ^b	0,58 (0,46; 0,72)	
Klíčové sekundární cílové parametry^{a, f}		
Celkové přežití (OS)^g		
Medián (měsíce) (95% interval spolehlivosti)	22,3 (20,3; NE)	17,4 (15,0; 19,8)
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) ^b	0,70 (95% interval spolehlivosti: 0,55; 0,90) (p-hodnota = 0,0050 ^e)	
Četnost objektivních odpovědí (ORR)	172 (69,6 %)	124 (50,0 %)
(95% interval spolehlivosti) pro četnost objektivních odpovědí ^c	(63,5%; 75,3%)	(43,6%; 56,4%)
Rozdíl v četnosti objektivních odpovědí % (95% interval spolehlivosti) ^d	19,6 (11,0; 28,3)	
Nejlepší celková odpověď^f		
Úplná odpověď ^f	39 (15,8 %)	26 (10,5 %)
Částečná odpověď ^f	133 (53,8 %)	98 (39,5 %)
Stabilizace nemoci	44 (17,8 %)	92 (37,1 %)
Trvání odpovědi (DoR)		
Medián trvání odpovědi (měsíce) (95% interval spolehlivosti)	13 (11,1; 16,6)	9,2 (7,5; 12,8)

NE = nehodnotitelné

^a Hodnocené a potvrzené zkoušejícím za použití RECIST v1.1

^b Stratifikovaná analýza podle geografické oblasti a klasifikace metastáz (stupeň onemocnění)

^c Za použití Clopper-Pearsonovy metody

^d Za použití Hauck-Andersonovy metody

^e P-hodnota OS (0,0050) překročila předem stanovenou hranici (p-hodnota < 0,0499)

^f Ukončení sběru dat této aktualizované analýzy PFS a sekundárních cílových parametrů ORR, BOR a DoR k datu 16. ledna 2015. Medián doby sledování byl 14,2 měsíce.

^g Ukončení sběru dat konečné analýzy OS k datu 28. srpna 2015 a medián doby sledování byl 18,5 měsíce.

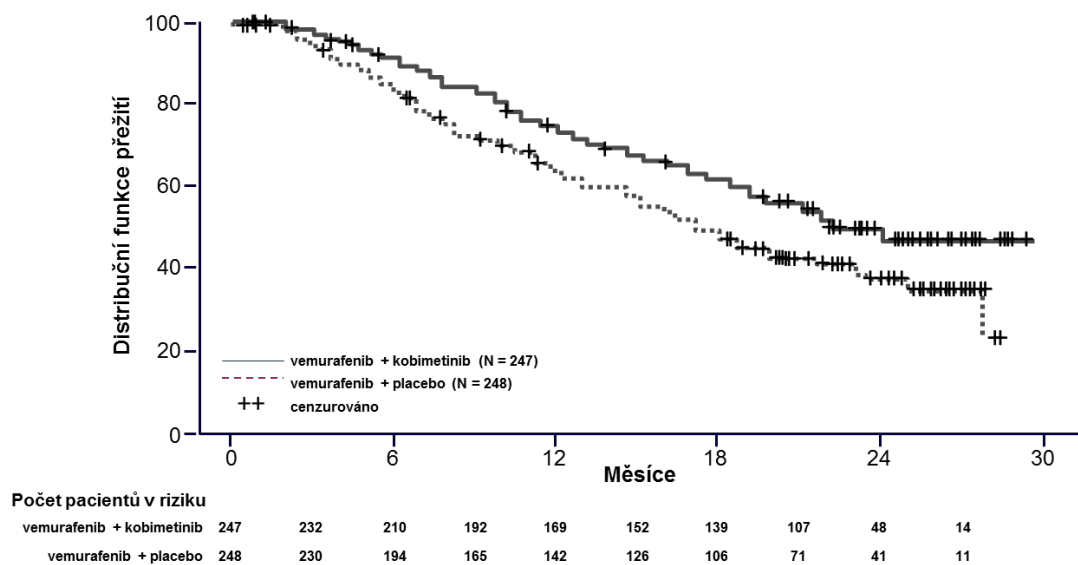
Primární analýza studie GO28141 byla provedena k 9. květnu 2014. Výrazné zlepšení primárního cílového parametru, zkoušejícím hodnocené přežití bez progresse, bylo pozorováno u pacientů přiřazených do ramene s přípravkem Cotellic plus vemurafenib v porovnání s ramenem s placebem plus vemurafenib (poměr rizik 0,51 (0,39; 0,68); p-hodnota < 0,0001).

Střední odhad zkoušejícím hodnoceného přežití bez progresse byl 9,9 měsíce v ramenu s přípravkem Cotellic plus vemurafenib versus 6,2 měsíce v ramenu s placebem plus vemurafenib. Střední odhad nezávislého hodnocení přežití bez progresse byl 11,3 měsíce v ramenu s přípravkem Cotellic plus vemurafenib versus 6,0 měsíců v ramenu s placebem plus vemurafenib (poměr rizik 0,60 (0,45; 0,79);

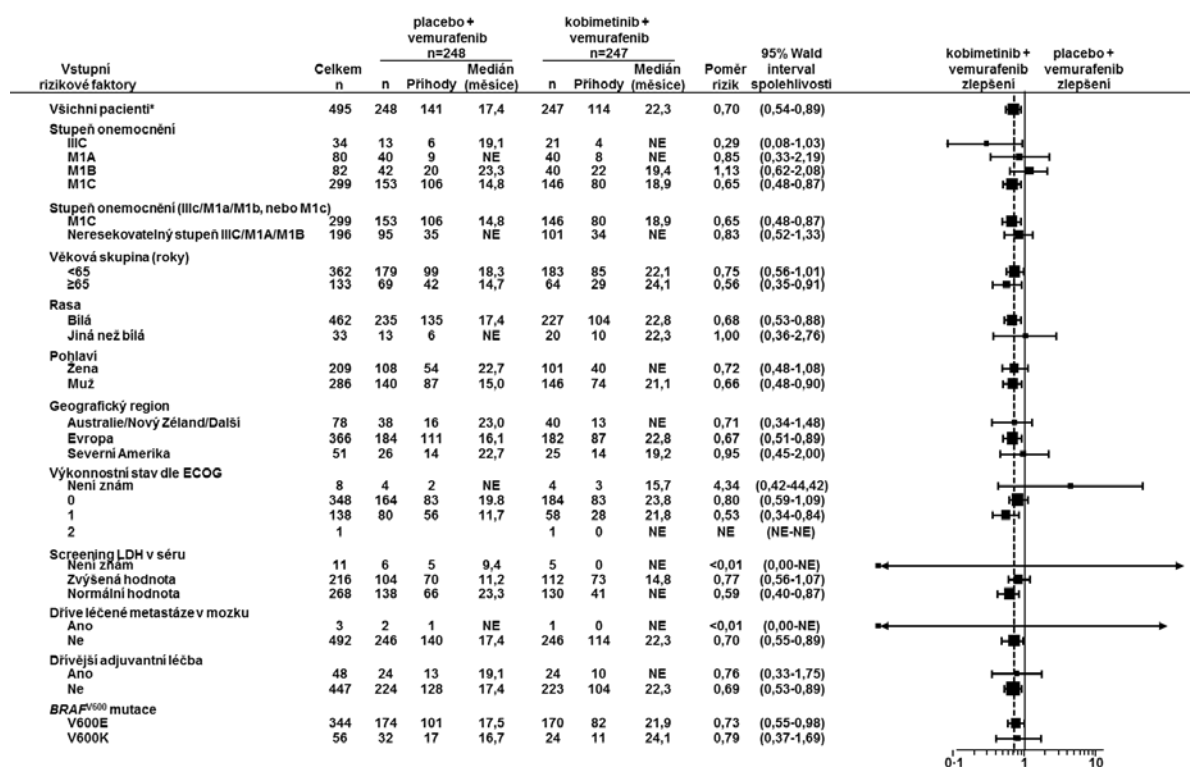
p-hodnota = 0,0003). Četnost objektivní odpovědi (ORR) v ramenu s přípravkem Cotellic plus vemurafenib byla 67,6 % versus 44,8 % v ramenu s placebem plus vemurafenib. Rozdíl v četnosti objektivní odpovědi byl 22,9 % (p-hodnota < 0,0001).

Konečná analýza celkového přežití ve studii GO28141 byla provedena k 28. srpnu 2015. Výrazné zlepšení celkového přežití bylo pozorováno u pacientů přiřazených do ramene s přípravkem Cotellic plus vemurafenib, v porovnání s ramenem s placebem plus vemurafenib (obrázek 1). Odhady 1letého (75 %) a 2letého (48 %) celkového přežití v ramenu s přípravkem Cotellic plus vemurafenib byly vyšší (64 %) než v ramenu s placebem plus vemurafenib (38 %).

Obrázek 1 Kaplan-Meierovy křivky doby konečného celkového přežití – populace všech randomizovaných pacientů (Intent to Treat Population) (ukončení sběru údajů: 28. srpna 2015)



Obrázek 2: Stromový graf (forest plot) pro srovnání poměrů rizik konečného celkového přežití na základě analýz podskupiny – populace všech randomizovaných pacientů (Intent To Treat Population) (ukončení sběru údajů: 28. srpna 2015)



Celkový zdravotní stav/kvalita života související se zdravím udávané pacienty byly hodnoceny pomocí dotazníku kvality života EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) – 30 hlavních položek (QLQ-C30). Hodnocení všech funkčních oblastí a většina příznaků (nechutenství, zácpa, nauzea a zvracení, dyspnoe, bolest, únava) ukázala, že průměrná odchylka od výchozí hodnoty byla mezi oběma léčebnými skupinami podobná a nebyla prokázána klinicky významná změna (všechna hodnocení byla ≤ 10 bodů v porovnání se vstupními hodnotami).

Studie NO25395 (BRIM7)

Účinnost přípravku Cotellic byla hodnocena ve studii fáze Ib, NO25395, která byla zaměřena tak, aby hodnotila bezpečnost, snášenlivost, farmakokinetiku a účinnost přípravku Cotellic při jeho přidání k vemurafenibu k léčbě pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s pozitivitou mutace V600 genu BRAF (zjištěnou pomocí testu na přítomnost mutace V600 genu BRAF provedeného na přístroji Cobas® 4800).

V této studii bylo léčeno 129 pacientů přípravkem Cotellic a vemurafenibem: 63 pacientů předtím nepodstoupilo léčbu inhibítorem BRAF (BRAFi) a u 66 pacientů došlo k progresi nemoci v průběhu předcházející léčby vemurafenibem. Dvacet pacientů z uvedených 63 pacientů nepředléčených BRAFi podstoupilo předcházející systémovou léčbu pokročilého melanomu, ve většině případů (80 %) šlo o imunoterapii.

Výsledky týkající se populace pacientů nepředléčených BRAFi ze studie NO25395 se celkově shodovaly s výsledky ze studie GO28141. U pacientů nepředléčených BRAFi (n=63) byl výskyt objektivní odpovědi na léčbu 87 %, včetně kompletní remise dosažené u 16 % pacientů. Střední doba trvání odpovědi na léčbu byla 14,3 měsíce. U pacientů nepředléčených BRAFi byla střední doba přežití bez progresce (PFS) 13,8 měsíce, přičemž střední doba sledování po léčbě byla 20,6 měsíce.

U pacientů, u kterých došlo k progresi onemocnění na vemurafenibu (n = 66), byl výskyt objektivní odpovědi na léčbu 15 %. Střední doba trvání odpovědi na léčbu byla 6,8 měsíce. U pacientů, u kterých

došlo k progresi nemoci v průběhu léčby vemurafenibem, byla střední doba přežití bez progresu (PFS) 2,8 měsíce a střední doba sledování byla 8,1 měsíce.

U pacientů, kteří nepodstoupili předchozí léčbu inhibitory BRAF, byla střední doba celkového přežití 28,5 měsíce (95% interval spolehlivosti: 23,3-34,6). U pacientů, u kterých došlo k progresi onemocnění po dobu léčby inhibitory BRAF, byla střední doba celkového přežití 8,4 měsíce (95% interval spolehlivosti: 6,7-11,1).

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů (< 18 let, n=55) byla provedena multicentrická, otevřená studie fáze I/II s eskalací dávky za účelem zhodnocení bezpečnosti, účinnosti a farmakokinetiky přípravku Cotellic. Studie zahrnovala pediatrické pacienty se solidními nádory se známou nebo potenciální aktivací dráhy RAS/RAF/MEK/ERK, u nichž se standardní léčba ukázala jako neúčinná nebo netolerovaná nebo u nichž neexistují žádné kurativní možnosti standardní léčby. Pacienti byli léčeni až 60 mg přípravku Cotellic perorálně jednou denně ve dnech 1-21 každého 28denního cyklu. Celková odpověď na léčbu byla nízká s pouze 2 částečnými odpověďmi (3,6 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání dávky 60 mg pacientům s nádorovým onemocněním vykazoval kobimetinib střední rychlost absorpce s mediánem T_{max} 2,4 hodiny. Průměrná hodnota C_{max} v rovnovážném stavu byla 273 ng/ml a průměrná hodnota AUC_{0-24} v rovnovážném stavu byla 4340 ng.h/ml. Průměrný poměr akumulace v rovnovážném stavu byl přibližně 2,4násobný.

Kobimetinib má lineární farmakokinetiku v rozmezí dávek ~3,5 mg až 100 mg.

U zdravých osob byla absolutní biologická dostupnost kobimetinibu 45,9 % (90% CI: 39,7 %; 53,1 %). Studie hmotnostní rovnováhy byla provedena u zdravých osob a ukázala, že kobimetinib se intenzivně metabolizuje a vylučuje stolicí. Absorbovaná frakce byla ~88 %, což naznačuje vysokou absorpci a metabolismus při prvním průchodu játry.

Farmakokinetika kobimetinibu se u zdravých osob nemění, pokud se podává spolu s jídlem (jídlo s vysokým obsahem tuku) ve srovnání s podáním na lačno. Vzhledem k tomu, že jídlo nemění farmakokinetiku kobimetinibu, může být kobimetinib podáván s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

In vitro je vazba kobimetinibu na lidské plazmatické bílkoviny 94,8 %. Nebyly pozorovány žádné preferenční vazby na lidské erytrocyty (poměr léčiva v krvi a plazmě je 0,93).

U zdravých osob, kterým byla intravenózně podána dávka 2mg, byl distribuční objem 1050 l. Na základě populační farmakokinetické analýzy byl u pacientů s nádorovým onemocněním zdánlivý distribuční objem 806 l.

V podmínkách *in vitro* je kobimetinib substrátem P-gp. Přechod hematoencefalickou bariérou není znám.

Biotransformace

Oxidace prostřednictvím CYP3A a glukuronidace prostřednictvím UGT2B7 se jeví jako hlavní metabolické dráhy kobimetinibu. Kobimetinib je převládající složkou v plazmě. V plazmě se nezjistily žádné oxidační metabolity ve větším množství než 10 % z celkové cirkulující izotopem označené látky nebo metabolitů specifických pro člověka. Nezměněný léčivý přípravek představoval 6,6 % z podané dávky ve stolici a 1,6 % z podané dávky v moči, což svědčí o tom, že kobimetinib je primárně

metabolizován s minimální renální eliminací. *In vitro* údaje ukazují, že kobimetinib není inhibitorem OAT1, OAT3 nebo OCT2.

Eliminace

Kobimetinib a jeho metabolity byly charakterizované ve studii hmotnostní rovnováhy provedené u zdravých osob. V průměru 94 % dávky bylo vyloučeno během 17 dní. Kobimetinib se intenzivně metabolizoval a vylučoval stolicí.

Po intravenózním podání 2mg dávky kobimetinibu byla průměrná plazmatická clearance (CL) 10,7 l/h. Průměrná zdánlivá CL po perorálním podání 60 mg u pacientů s karcinomem byla 13,8 l/h. Průměrný eliminační poločas po perorálním podání kobimetinibu byl 43,6 hodin (rozmezí: 23,1 až 69,6 hodiny). Proto může po ukončení léčby trvat až 2 týdny, než je kobimetinib úplně odstraněn ze systémové cirkulace.

Zvláštní populace

Na základě populační farmakokinetické analýzy se zjistilo, že pohlaví, rasa, etnický původ, výchozí hodnota výkonnostního stavu dle ECOG, lehká až středně těžká porucha funkce ledvin nemají žádný vliv na farmakokinetiku kobimetinibu. Věk a tělesná hmotnost na začátku studie byli identifikované jako statisticky významné kovarianty ovlivňující clearance a distribuční objem kobimetinibu, v uvedeném pořadí. Analýzy citlivosti však ukazují na to, že ani jedna z těchto kovariant nemá významný vliv na expozici v rovnovážném stavu.

Pohlaví

Na základě populační farmakokinetické analýzy zahrnující 210 žen a 277 mužů bylo zjištěno, že pohlaví nemá žádný vliv na expozici kobimetinibu.

Starší lidé

Na základě populační farmakokinetické analýzy zahrnující 133 pacientů ve věku ≥ 65 let bylo zjištěno, že věk nemá žádný vliv na expozici kobimetinibu.

Porucha funkce ledvin

Na základě preklinických údajů a studie hmotnostní rovnováhy je kobimetinib hlavně metabolizován s minimální renální eliminací. Nebyla provedena žádná formální studie farmakokinetiky u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Populační farmakokinetická analýza využívající údaje získané od 151 pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu (CRCL) 60 až méně než 90 ml/min), od 48 pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CRCL 30 až méně než 60 ml/min) a od 286 pacientů s normální funkcí ledvin (CRCL vyšší než nebo rovna 90 ml/min) ukázala, že CRCL nemá žádný významný vliv na expozici kobimetinibu. Na základě populační farmakokinetické analýzy bylo zjištěno, že lehká až středně těžká porucha funkce ledvin nemá vliv na expozici kobimetinibu. K dispozici je minimální množství údajů o použití přípravku Cotellic u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika kobimetinibu byla hodnocena u 6 pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child Pugh A), 6 pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh B), 6 pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh C) a 10 zdravých dobrovolníků. Celkové systémové expozice kobimetinibu po jedné dávce byly podobné u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater, v porovnání se zdravými dobrovolníky, zatímco pacienti s těžkou poruchou funkce jater měli nižší celkovou expozici kobimetinibu ($AUC_{0-\infty}$ geometrický průměr 0,69 v porovnání se zdravými dobrovolníky), což není považováno za klinicky významné. Expozice volnému kobimetinibu byly

podobné u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater v porovnání s pacienty s normální funkcí jater, zatímco expozice u pacientů s těžkou poruchou funkce jater byla přibližně 2krát vyšší (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Maximální tolerovaná dávka (MTD) u pediatrických pacientů s karcinomem pro tabletové a suspenzní lékové formy byla deklarována na 0,8 mg/kg/den resp. 1,0 mg/kg/den. Geometrický průměr (CV %) expozice v ustáleném stavu u pediatrických pacientů při deklarované MTD 1,0 mg/kg/den (suspenzní forma) byl $C_{\max,ss}$ 142 ng/ml (79,5 %) a $AUC_{0-24,ss}$ 1862 ng·h/ml (87,0 %), což je přibližně o 50 % méně než u dospělých při dávce 60 mg jednou denně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie kancerogenity s kobimetinibem nebyly provedeny. Standardní studie genotoxicity s kobimetinibem byly negativní.

Nebyly provedeny žádné studie s kobimetinibem na zvířatech specificky zaměřené na fertilitu. Ve studiích toxicity byly pozorovány degenerativní změny v reprodukčních tkáních včetně zvýšené apoptózy/nekrózy žlutého tělíska a epitelových buněk semenných váčků, nadvarlat a pochvy u potkanů a epitelových buněk nadvarlat u psů. Klinický význam těchto jevů není znám.

Při podání kobimetinibu březím samicím potkanů došlo k embryoletalitě a malformaci velkých cév a lebky plodu při systémových expozicích podobných expozici dosahované u člověka při podávání doporučené dávky.

Kardiovaskulární bezpečnost kobimetinibu v kombinaci s vemurafenibem nebyla hodnocena *in vivo*. *In vitro* kobimetinib způsobil středně silnou inhibici hERG iontového kanálu ($IC_{50} = 0,5 \mu M$ [266 ng/ml]), která je přibližně 18krát vyšší než maximální plazmatické koncentrace (C_{\max}) dosažené při dávce 60 mg, která má být registrována (C_{\max} nevázaného kobimetinibu = 14 ng/ml [0,03 μM]).

Ve studiích toxicity na potkanech a psech byly zjištěny zpravidla reverzibilní degenerativní změny v kostní dřeni, gastrointestinálním traktu, kůži, thymu, nadledvinách, játrech, slezině, lymfatických uzlinách, ledvinách, srdci, ovariích a pochvě při expozicích v plazmě nižších, než jsou klinicky účinné hladiny. Toxické účinky omezující velikost dávku zahrnují kožní ulcerace, povrchové exsudáty a akantózu u potkanů a chronický aktivní zánět a degeneraci jícnu související s různými stupni gastroenteropatie u psů.

Ve studii toxicity po opakovaném podávání mláďatům potkanů byla systémová expozice kobimetinibu v 10. postnatálním dni 2krát až 11krát vyšší než v postnatálním dni 38, kdy expozice byla podobná expozici u dospělých potkanů. U mláďat potkanů vedlo podávání kobimetinibu k podobným změnám, které byly pozorovány v pivotních studiích toxicity u dospělých potkanů, včetně reverzibilních degenerativních změn v thymu a játrech, snížení hmotnosti sleziny a štítné žlázy/příštítných tělísek, zvýšeného fosforu, bilirubinu a množství erytrocytů a sníženého množství triglyceridů. Mortalita se u mláďat zvířat vyskytovala při dávce (3 mg/kg), která u dospělých zvířat k mortalitě nevedla.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy

Mikrokryсталická celulóza (E 460)

Sodná sůl kroskarmelosy (E 468)

Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva
Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 3350
Mastek (E 553b)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledný PVC/PVDC blistr obsahující 21 tablet. Jedno balení obsahuje 63 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/15/1048/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. listopadu 2015
Datum posledního prodloužení registrace: 25. června 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cotellic 20 mg potahované tablety
kobimetinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg kobimetinibu ve formě kobimetinib-fumarátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tablety obsahují také laktosu. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

63 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1048/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

cotellic

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cotellic 20 mg potahované tablety
kobimetinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche Registration GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Cotellic 20 mg potahované tablety kobimetinib

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Cotellic a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cotellic užívat
3. Jak se přípravek Cotellic užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Cotellic uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Cotellic a k čemu se používá

Co je přípravek Cotellic

Přípravek Cotellic je protinádorový léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku kobimetinib.

K čemu se přípravek Cotellic používá

Přípravek Cotellic se používá k léčbě dospělých pacientů s určitým typem nádoru kůže nazývaným melanom, který se rozšířil do dalších částí těla nebo který nelze odstranit chirurgicky.

- Používá se v kombinaci s dalším protinádorovým léčivým přípravkem nazývaným vemurafenib.
- Lze ho použít pouze u pacientů, jejichž zhoubný nádor má změnu (mutaci) v bílkovině zvané “BRAF”. Lékař Vám provede test ke zjištění této mutace před zahájením léčby. Tato změna mohla vést k rozvoji melanomu.

Jak přípravek Cotellic působí

Přípravek Cotellic cíleně působí na bílkovinu nazývanou “MEK”, která je důležitá při regulaci růstu nádorových buněk. Při použití přípravku Cotellic v kombinaci s vemurafenibem (který cíleně působí na změnu bílkoviny “BRAF”) se zpomaluje nebo zastavuje další růst zhoubného nádoru.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cotellic užívat

Neužívejte přípravek Cotellic:

- jestliže jste alergický(á) na kobimetinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou před užitím přípravku Cotellic.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Cotellic se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže máte:

- **Krvácení**

Přípravek Cotellic může způsobit těžké krvácení, zejména v mozku nebo žaludku (*viz také „Těžké krvácení“ v bodě 4*). Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví neobvyklé krvácení nebo kterýkoli z těchto příznaků: bolest hlavy, závratě, pocit slabosti, krev ve stolici nebo černá stolice a zvracení krve.

- **Problémy s očima**

Přípravek Cotellic může způsobit problémy s očima (*viz také „Problémy s očima (se zrakem)“ v bodě 4*). Sdělte ihned svému lékaři, pokud se u Vás vyskytnou následující příznaky: rozmazané vidění, zkrleslé vidění, částečná ztráta zraku nebo jiné změny zraku v průběhu léčby. Lékař Vám provede oční vyšetření, pokud se u Vás v průběhu užívání přípravku Cotellic vyskytnou nové nebo zhoršující se problémy se zrakem.

- **Problémy se srdcem**

Přípravek Cotellic může snížit množství krve čerpané srdcem (*viz také „Problémy se srdcem“ v bodě 4*). Před začátkem a v průběhu léčby přípravkem Cotellic Vám lékař provede vyšetření a zkontroluje, jak dobře je srdce schopno čerpat krev. Sdělte ihned svému lékaři, pokud máte pocit bušení srdce, zrychleného nebo nepravidelného tlukotu srdce nebo pokud zaznamenáte závrať, točení hlavy, dušnost, únavu nebo otoky nohou.

- **Problémy s játry**

Přípravek Cotellic může zvýšit hodnoty některých jaterních enzymů v krvi v průběhu léčby. Lékař Vám provede krevní testy ke zjištění hladin těchto enzymů a bude sledovat správnou funkci jater.

- **Svalové problémy**

Přípravek Cotellic může způsobit zvýšení hladin kreatinfosfokinázy; enzymu, který se vyskytuje zejména ve svalech, srdci a mozku. To může být známkou svalového poškození (rabdomyolýza) (*viz také „Svalové problémy“ v bodě 4*). Lékař Vám provede krevní testy, aby toto mohl sledovat. Informujte ihned svého lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků: bolest svalů, svalové křeče, slabost nebo tmavě či červeně zbarvenou moč.

- **Průjem**

Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne průjem. Těžký průjem může způsobit ztrátu tělních tekutin (dehydrataci). Postupujte podle instrukcí lékaře, který Vám poradí, co dělat pro prevenci nebo léčbu průjmu.

Děti a dospívající

Přípravek Cotellic se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím. Bezpečnost a účinnost přípravku Cotellic u osob do 18 let nebyly stanoveny.

Další léčivé přípravky a přípravek Cotellic

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Důvodem je, že přípravek Cotellic může ovlivnit účinek některých dalších léčivých přípravků. Zároveň některé další léčivé přípravky mohou ovlivnit účinek přípravku Cotellic.

Informujte před zahájením léčby přípravkem Cotellic svého lékaře, pokud užíváte:

Léčivý přípravek	Účel léčivého přípravku
itakonazol, klarithromycin, erythromycin, telithromycin, vorikonazol, rifampicin, posakonazol, flukonazol, mikonazol	k léčbě určitých plísňových a bakteriálních infekcí
ritonavir, kobicistat, lopinavir, delavirdin, amprenavir, fosamprenavir	k léčbě HIV
telaprevir	k léčbě žloutenky typu C
nefadozon	k léčbě deprese
amiodaron	k léčbě nepravidelného srdečního tepu
diltiazem, verapamil	k léčbě vysokého tlaku
imatinib	k léčbě nádorového onemocnění
karbamazepin, fenytoin	k léčbě epileptických záchvatů
třezalka tečkovaná	rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese. Je dostupný bez lékařského předpisu.

Přípravek Cotellic s jídlem a pitím

Vyhňte se užívání přípravku Cotellic s grapefruitovým džusem. Je to z důvodu, že by mohlo dojít ke zvýšení množství přípravku Cotellic v krvi.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Přípravek Cotellic se nedoporučuje užívat během těhotenství – ačkoliv účinky přípravku Cotellic nebyly u těhotných žen studovány, přípravek může způsobit trvalé poškození nebo vrozené vady nenarozeného dítěte.
- Pokud otěhotníte během léčby přípravkem Cotellic nebo do 3 měsíců od užití Vaší poslední dávky, informujte ihned svého lékaře.
- Není známo, zda je přípravek Cotellic vylučován do mateřského mléka. Pokud kojíte, lékař Vás bude informovat o prospěchu a rizicích užívání přípravku Cotellic.

Antikoncepce

Ženy, které mohou otěhotnět, mají během léčby přípravkem Cotellic a po dobu alespoň 3 měsíců po ukončení léčby používat dvě účinné antikoncepční metody, jako je kondom nebo jiná bariérová metoda (spermicidní, pokud jsou dostupné). Zeptejte se svého lékaře, která antikoncepce je pro Vás nejvhodnější.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Cotellic může ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Vyhňte se řízení nebo obsluze strojů, pokud máte problémy se zrakem nebo další problémy, které mohou ovlivnit Vaše schopnosti, např. pokud máte závrať nebo jste unaven(a). Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Přípravek Cotellic obsahuje laktosu a sodík

Tablety obsahují laktosu (určitý typ cukru). Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Cotellic užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik tablet je třeba užívat

Doporučená dávka jsou 3 tablety (celkem 60 mg) jedenkrát denně.

- Užívejte tablety každý den po dobu 21 dnů (nazýváno “období léčby”).
- Po 21 dnech neužívejte žádné tablety přípravku Cotellic po dobu 7 dnů. Během této 7denní přestávky v léčbě přípravkem Cotellic je třeba, abyste pokračoval(a) v užívání vemurafenibu podle pokynů svého lékaře.
- Další 21denní období léčby s přípravkem Cotellic začněte po uvedené 7denní přestávce.
- Pokud se u Vás objeví nežádoucí účinky, lékař může rozhodnout o snížení dávky, dočasném přerušeni nebo trvalém ukončení léčby. Vždy užívejte přípravek Cotellic přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka.

Užívání tablet

- Tablety spolkněte celé a zapijte vodou.
- Přípravek Cotellic se může užívat s jídlem nebo bez jídla.

Pokud je Vám špatně

Pokud je Vám špatně (zvracíte) po užití přípravku Cotellic, neužívejte navíc další dávku přípravku Cotellic v ten samý den. Pokračujte s užíváním přípravku Cotellic jako obvykle, následující den.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Cotellic, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Cotellic, než jste měl(a), sdělte to okamžitě svému lékaři. S sebou si vezměte balení tohoto léčivého přípravku a tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Cotellic

- Jestliže do další dávky zbývá více než 12 hodin, užijte vynechanou dávku, jakmile si vzpomenete.
- Jestliže do další dávky zbývá méně než 12 hodin, zapomenutou dávku vynechejte. Poté užijte následující dávku v obvyklý čas.
- Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Cotellic

Je důležité pokračovat v léčbě přípravkem Cotellic tak dlouho, jak Vám jej předepsal Váš lékař. Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Pokud se u Vás objeví nežádoucí účinky, lékař může rozhodnout o snížení dávky, dočasném přerušeni nebo trvalém ukončení léčby.

Přečtěte si také příbalovou informaci pro léčivý přípravek obsahující vemurafenib, který se užívá v kombinaci s přípravkem Cotellic.

Závažné nežádoucí účinky

Informujte ihned svého lékaře, pokud zaznamenáte jakýkoli z nežádoucích účinků uvedený níže nebo pokud se tyto příznaky zhorší v průběhu léčby.

Těžké krvácení (časté: mohou postihnout až 1 osobu z 10)

Přípravek Cotellic může způsobit těžké krvácení, zejména v mozku nebo žaludku. V závislosti na místě krvácení mohou příznaky zahrnovat:

- bolest hlavy, závratě nebo slabost
- zvracení krve
- bolest břicha
- červeně nebo černě zbarvená stolice.

Problémy s očima (se zrakem) (velmi časté: mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

Přípravek Cotellic může způsobit problémy s očima. Některé z těchto problémů se zrakem mohou být důsledkem onemocnění zvaného "serózní retinopatie" (hromadění tekutiny pod sítnicí v oku). Mezi příznaky serózní retinopatie patří:

- rozmazané vidění
- zkreslené vidění
- částečná ztráta zraku
- jakékoli jiné změny zraku.

Problémy se srdcem (časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob)

Přípravek Cotellic může snížit množství krve čerpané srdcem. Mezi příznaky patří:

- pocit závratě
- pocit točení hlavy
- pocit dušnosti
- pocit únavy
- pocit bušení srdce, zrychleného nebo nepravidelného tlukotu srdce
- otoky nohou.

Svalové problémy (méně časté: mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

Přípravek Cotellic může způsobit rozpad svalových vláken (rabdomyolýza), příznaky mohou zahrnovat:

- bolest svalů
- svalové křeče a slabost
- tmavě nebo červeně zbarvená moč.

Průjem (velmi časté: mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás průjem vyskytne a postupujte podle instrukcí lékaře, který Vám poradí, co dělat pro prevenci nebo léčbu průjmu.

Další nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- zvýšená citlivost kůže na sluneční záření
- kožní vyrážka
- nevolnost (pocit na zvracení)
- horečka
- zimnice
- zvýšené hladiny jaterních enzymů (prokázané krevními testy)
- abnormální výsledky krevních testů vztahující se ke kreatinfosfokináze, což je enzym vyskytující se zejména v srdci, mozku a kosterním svalstvu
- zvracení

- kožní vyrážka s plochými skvrnami na kůži se změněnou barvou nebo zvýšené hrbolky na kůži připomínající akné
- vysoký krevní tlak
- anémie (nízké hodnoty červených krvinek)
- krvácení
- abnormální zesílení vrstvy kůže
- otoky obvykle dolních končetin (periferní edém)
- svědivá nebo suchá kůže.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- některé typy kožních nádorů, jako jsou bazocelulární karcinom, spinocelulární karcinom kůže a keratoakantom
- dehydratace, kdy v těle není dostatečné množství tekutin
- snížená hladina fosfátu nebo sodíku v krvi (prokázána krevními testy)
- zvýšená hladina cukru v krvi (prokázána krevními testy)
- zvýšená hladina jaterního barviva (nazývaného „bilirubin“) v krvi. Mezi příznaky patří zežloutnutí kůže nebo očí
- zápal plic, který může způsobit dýchací potíže a může být život ohrožující (nazývaný „pneumonitida“).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Cotellic uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru za „EXP“ nebo na krabičce za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Cotellic obsahuje

- Léčivou látkou je kobimetinib. Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg kobimetinibu ve formě kobimetinib-fumarátu.
- Dalšími složkami jsou (viz bod 2 „Přípravek Cotellic obsahuje laktosu a sodík“):
 - monohydrát laktosy, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy a magnesium-stearát v jádru tablety; a
 - polyvinylalkohol, oxid titaničitý, makrogol a mastek v potahové vrstvě.

Jak přípravek Cotellic vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Cotellic jsou bílé, kulaté potahované tablety s vyraženým "COB" na jedné straně. Dostupná velikost balení: 63 tablet (3 blistry po 21 tabletách).

Držitel rozhodnutí o registraci

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

Výrobce

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.